SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Diagnóstico, Estudio y Tratamiento

Autores Dr. Carlos Martínez
Dr. José Carnot Uria

Servicio Hematología

Participan Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiología, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología Molecular y Genética, Cirugía General, Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mieloproliferativos (SMP) son padecimientos clonales caracterizados por una mielo proliferación monoclonal que involucra varias líneas celulares, conserva un grado variable de maduración y tiene potencial para seguir una evolución clonal.

Los SMP agudos corresponden a las leucemias agudas de extirpe mieloide, tratadas en un capitulo independiente, y en los SMP crónicos (SMPc) clásicamente se incluyen cuatro entidades: leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MP).

En la actualidad la clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye los siguientes padecimientos como enfermedades mieloproliferativas crónicas:

- LMC cromosoma Filadelfia positivo [t(9.22)(q34,q11), BCR/ABL]
- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis primaria
- Leucemia neutrofílica crónica
- Leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico
- Síndromes mieloproliferativos crónicos no clasificables

Los SMPc, como enfermedades primarias de naturaleza clonal tumoral, tienen una patogenia diferente a los cuadros reactivos o secundarios de reacción leucemoide, eritrocitosis y trombocitosis.

El proceso proliferativo no está limitado de forma estricta a una sola línea hematopoyética, sino que incluye en mayor o menor proporción varios compartimientos celulares.

Las diversas líneas hematopoyéticas implicadas en los SMPc derivan de un ancestro común pluripotencial, de modo que el proceso tumoral afecta primariamente ese ancestro y no a las células progenitoras comprometidas para producir eritrocitos, granulocitos o plaquetas. Los SMPc son consideradas como enfermedades de la célula madre o stem cell hematopoyético.

Excepto en la LMC, no hay una alteración cromosómica patognomónica asociada a los SMPc. Sin embargo, pueden observarse anomalías cromosómicas en 20-40 % de los casos de PV y MP, y constituye un signo de mal pronóstico. Por otra parte, son muy raras en la TE.

La clasificación de los SMPc se realiza por sus características clínicas, morfológicas, citogenéticas y moleculares:

- La demostración del BCR/ABL por la translocación entre los cromosomas 9 y 22 diagnostica a la LMC.
- La demostración de un aumento de la masa eritrocitaria de forma clonal define a la PV.
- La presencia de fibrosis en la BMO no asociada a LMC o síndrome mielodisplástico (SMD) sugiere la MP.
- La TE representa una trombocitosis crónica, no reactiva, que no está relacionada con la LMC, SMD, PV y MP.
- Sin embargo, en algunos pacientes puede presentarse un cuadro clínico-biológico en el que se superponen las diferentes características de estas entidades y es difícil categorizarlo en una variedad definida. Los SMPc en ocasiones pueden evolucionar y tomar algunas características de otro SMPC o pueden transformarse en una leucemia aguda.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades
- Determinar la fase y el pronóstico en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr una sobrevida prolongada o la curación en algunos casos

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnóstico de certeza y clasificación morfológica e histológica por los departamentos de Hematología y de Anatomía Patológica del hospital
- Determinación de la fase de la enfermedad y del pronóstico.
- Definición y aplicación de la terapéutica
- Reevaluación al completar las distintas fases del tratamiento y definir la conducta
- Evaluación periódica

Leucemia mieloide crónica

Definición

- La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal, caracterizada por una sobreproducción incontrolada de células progenitoras hematopoyéticas primitivas mieloides, monocíticas, eritroides, megacariocíticas, linfoides B y excepcionalmente linfoides T.

  Fue la primera enfermedad humana donde una alteración cromosómica, que se denomina cromosoma Filadelfia (CrPh1), se relacionó con la leucogénesis, presente en 95 % de los casos. Este es el resultado de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 (t:9q+;22q-), lo cual da lugar a la formación de un gen quimérico denominado BCR/ABL y la producción de una nueva proteína de fusión BCR/ABL p210, con actividad tirosìn-quinasa intrínseca que provoca la alteración de los mecanismos reguladores de la proliferación, la diferenciación y de la muerte celular programada, convirtiéndose estas líneas celulares en inmortales. El gen BCR/ABL puede ser detectado mediante técnicas de biología molecular como la de PCR y su hallazgo equivale a encontrar el CrPh1.

La LMC tiene una incidencia de 1 a 2 por 100 000 habitantes por año y constituye 15 % de todas las leucemias del adulto. La mediana de edad oscila entre los 45 y 55 años. Entre el 12 y 30 % de los pacientes diagnosticados tienen 50 años o más, un aspecto muy importante a tener en cuenta para la decisión terapéutica. Hasta el momento ningún agente puede ser incriminado en la etiología de la LMC, pero no hay dudas que la exposición a las radiaciones ionizantes incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Clasificación

- En la actualidad la LMC se clasifica de acuerdo a los estudios citogenéticos y de biología molecular. El gen de fusión BCR/ABL puede ser encontrado en casos con características clínicas y de laboratorio típicos de la LMC pero sin la presencia del CrPh1 y hay casos con formas atípicas de LMC que son tanto CrPh1$^-$ como BCR/ABL negativos. Estos últimos tienen una historia natural, una evolución y un pronóstico diferente y recuerdan más un síndrome mielodisplástico (leucemia mielomonocítica crónica).

Grupo	CrPh1[1]	BCR/ABL	Pronóstico
LMC clásica	+	+	Sobrevida 4 años
LMC CrPh1(-) BCR/ABL (+)	-	+	Sobrevida 4 años
LMC atípica	-	-	Sobrevida 18 – 24 meses

Evolución

- La enfermedad se presenta o evoluciona en tres fases: fase crónica, fase acelerada y la fase de crisis blástica. El 85 % de los pacientes es diagnosticado en fase crónica y más de 50 % se detecta la enfermedad en exámenes de rutina.

- Los síntomas de presentación más frecuentes en la LMC son: astenia, anorexia, pérdida de peso, sensación de plenitud abdominal, púrpuras o sangramiento.

- Al examen físico se constata la presencia de esplenomegalia en 95 % de los casos y hepatomegalia en la mitad.

Características de las fases evolutivas

- **La fase inicial de la LMC o fase crónica**

  — Tiene una duración media de 2 a 5 años; es relativamente indolente, con menos de 5 % de blastos en sangre y médula y generalmente responde bien al tratamiento.

  — Todos los casos al diagnóstico tienen una leucocitosis que puede variar desde 10, hasta 1 000 x 10^9/L.

  — La célula predominante es el neutrófilo, con presencia de todas las células de la línea granulopoyética, incluidos los mieloblastos, y también es común observar basofilia y eosinofilia. La trombocitosis se detecta en más de la mitad de los enfermos y la trombocitopenia es rara. .

— En un tercio de los pacientes hay anemia, la cual generalmente es moderada.

— La médula ósea es hipercelular, con marcada hiperplasia granulocítica, y en ocasiones incremento de las fibras de reticulina.

— La relación mieloide-eritroide es de 15:1 a 20:1.

— Las anomalías bioquímicas más importantes en la LMC incluyen:

¾ Marcada reducción en índice de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL).

¾ Incremento de transcobalaminas I y III (producidas por neutrófilos).

¾ Incremento de la vitamina B12 sérica.

¾ Incremento de los niveles séricos de LDH, uratos y muramidasa.

¾ Por técnicas citogenéticas es posible detectar la translocación t(9,22).

¾ Por biología molecular reordenamiento del gen BCR/ABL característico de la enfermedad.

- **La segunda fase o fase acelerada** (duración de 6 a 18 meses)

— Está caracterizada por una serie de manifestaciones clínico-biológicas que evidencian un cambio en la evolución de la enfermedad con tendencia a la leucocitosis con dificultad progresiva para su control con el tratamiento inicial, fiebre inexplicable, síntomas generales y esplenomegalia progresiva; anemia , trombocitopenia o trombocitosis persistente a pesar de la quimioterapia, incremento en el número de basófilos (> 20 %) y eosinófilos en la sangre periférica, incremento en el número de blastos y promielocitos en la sangre y/o la médula que pueden alcanzar 10 a 20 % y cambios en las alteraciones cromosómicas encontradas previamente.

- **La tercera fase o crisis blástica** (duración entre 6 a 10 meses)

— Está caracterizada por uno de los siguientes criterio:

¾ ≥ 20 % células blásticas en la sangre o médula ósea

¾ ≥ 30 % blastos+promielocitos sangre periférica, o ≥ 50 % en médula

¾ Infiltración blástica extramedular. El cuadro es similar a una leucemia aguda con resistencia a la quimioterapia agresiva y que finalmente termina con la vida del paciente

Criterios diagnósticos

- Cuadro clínico
- Alteraciones de laboratorio
- Confirmación del cromosoma Filadelfia y el gen BCR/ABL

Factores pronósticos desfavorables

Generales

- Edad avanzada
- Tamaño del bazo
- Trombocitosis severa (> 700 x 10^9/L
- % blastos en sangre periférica
- Anomalías citogenéticas adicionales

Pacientes jóvenes (además de los anteriores)

- Sexo masculino
- Presencia de anemia

Complementarios previos al tratamiento

- **Estudios hematológicos**
  - Hemograma completo.
  - Coagulograma.
  - Medulograma (con diferencial) y biopsia de médula ósea.
  - Coagulograma.
  - Función plaquetaria.
- **Química sanguínea**:
  - Glicemia, cretinina, uratos, calcio, fósforo, ionograma, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH.
- Cariotipo en médula ósea y estudio del gen BCR/ABL en médula y/o sangre periférica.
- FAL, Vitamina B12, transcobalaminas, muramidasa plasmática
- Otros estudios.
  - Eritrosedimentación
  - Radiografía de tórax.
  - Ultrasonido abdominal.
  - Serologias: VDRL, HIV, VHB, HBC.
  - Electrocardiograma.
  - Cituria.
  - Prueba de Coombs.
  - Electroforesis de proteínas.

Tratamiento

Se iniciará la inducción a la remisión en dependencia de la fase clínica en que se encuentre el paciente:

Fase crónica

- **Tratamiento inicial** (se pueden utilizar 3 drogas)

— **Hydroxiurea (HU)**

¾ Es uno de los medicamentos preferidos para el tratamiento inicial. Comenzar a dosis de 30-60 mg/kg/día o una dosis estándar de 3 g, según cifra de leucocitos, dividida en 2 o 3 subdosis.

¾ Además se añadirá alopurinol: 300 mg/día.

¾ Ingestión de líquidos abundantes.

¾ Cuando el conteo de leucocitos es ≤ 30 x 10^9/L se disminuye la dosis y se ajusta para mantener el conteo en cifras entre 10-20 x 10^9/l. En este momento se puede usar en días alternos hasta la suspensión definitiva, cuando el conteo de leucocitos está alrededor de 5 x 10^9/L.

¾ Si el conteo de leucocitos está alrededor de 100 x 10^9/L y no hay manifestaciones clínicas de hiperleucocitosis se puede administrar la Hydrea hasta 100 mg/kg/día conjuntamente con el tratamiento de apoyo para la leucocitosis y tomando medidas para evitar el síndrome de lisis tumoral.

¾ Si el conteo de leucocitos es mayor de 100 x 10^9/L se tratará según las normas de tratamiento de la hiperleucocitosis.

— **Mesilato de imatinib (Glivec)**

¾ Es un medicamento de reciente incorporación al tratamiento de la LMC con excelentes resultados, tanto en la respuesta hematológica como en la respuesta molecular, muy superior a los obtenidos con los tratamientos anteriores, pero con el inconveniente actual de su alto costo.

¾ Actúa a escala molecular selectivamente contra las células anormales, en el mismo sitio donde se produce la alteración centro de la fisiopatología de la enfermedad, inhibiendo la tirosin-cinasa creada por el gen BCR/ABL, logrando revertir a la normalidad las alteraciones en la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. De acuerdo

a las posibilidades de disponibilidad, sería el medicamento de elección en el tratamiento inicial de la LMC

¾ Dosis: 400mg/día oral coincidiendo con una de las principales comidas, conjuntamente con un vaso grande de agua para atenuar sus efectos sobre el sistema digestivo.

¾ El tratamiento es mantenido el tiempo durante el cual el paciente se mantenga controlado.

¾ La dosis se incrementa hasta 600 mg/día cuando no se obtiene una respuesta hematológica adecuada en tres meses de tratamiento o una RCM en 12 meses o se haya perdido el control inicial con la dosis anterior.

¾ Deben realizarse modificaciones de las dosis ante la presencia de reacciones adversas del medicamento, que pueden ser hematológicas y no hematológicas. El Hemograma se indicará 2 veces por semana y la química sanguínea al menos 1 vez semanal.

¾ Reacciones adversas hematológicas: Principalmente leucopenia y trombocitopenia. Si el conteo absoluto de neutrófilos es menor de 1 x 10^9/L y las plaquetas están por debajo de 50 x 10^9/L se interrumpe el tratamiento hasta que el conteo de neutrófilos esté por encima de 1.5 x 10^9/L y las plaquetas por encima de 75 x 10^9/L; entonces se reinicia el Glivec a 400 mg/día. Si se repiten las citopenias en los niveles anteriores se suspende de nuevo, pero al reiniciar el tratamiento se usan 300 mg/día entonces.

¾ Reacciones adversas no hematológicas: generalmente son ligeras a moderadas. Las principales son la retención hídrica, por lo que se recomienda pesar al paciente al inicio del tratamiento y después periódicamente; dolores osteoarticulares, calambres musculares, rash cutáneo, nauseas, vómitos y diarreas, cefalea, hepatotoxicidad. Ante todas estas reacciones secundarias se recomienda un tratamiento enérgico desde su aparición, evitando las modificaciones de dosis, principal causa de desarrollo de resistencia al medicamento.

— **Busulfán (Bu)**

¾ Durante muchos años el agente alquilante conocido como busulfán fue el medicamento de elección en el tratamiento inicial de la LMC en fase crónica. Sin embargo, tiene el inconveniente de su toxicidad, pues se asocia a cataratas, hiperpigmentación de la piel, fibrosis

pulmonar entre otros problemas. En la actualidad solo se indica en ocasiones especiales y hasta que se obtiene remisión. Su uso tiende a abandonarse.

¾ DOSIS: Se iniciará a la dosis de 8 mg diarios si el conteo de leucocitos es > 80 x 109/L y de 6 mg diarios si es ≤ 80 x 10^9/L, con vigilancia hematológica semanal (se añadirá alopurinol 300 mg/día y se indicará la ingestión de líquidos abundantes).

¾ Cuando los leucocitos desciendan a 30 x 109/L se ajustará la dosis. Debido a que los leucocitos continúan disminuyendo 2 a 4 semanas después de cesar la ingestión de la droga, esta debe suspenderse cuando el conteo disminuya a 15 x 10^9/L para prevenir una pancitopenia severa secundaria a una aplasia medular.

- **Criterios para considerar un paciente en remisión clínica**

— Desaparición de la sintomatología
— Ausencia de visceromegalia
— Hemoglobina > de 10 g/L
— Recuento de leucocitos < 15 x 10^9/L

- **Tratamiento post remisión**

— Cuando el paciente alcance el control inicial de la enfermedad, y cuente con hermanos de padre y madre, se sometería a estudios de compatibilidad por el sistema HLA, para incorporarse al protocolo de **TCHP** del servicio, si contase con un donante y actualmente la única forma de curación posible. Otras posibilidades son las siguientes:

— **Glivec**: continuar a las mismas dosis de inducción si se obtienen resultados.

— **Interferón α-recombinante** (IFαR) 3 MU/m^2 SC/día, vía SC o IM, 3 veces/semana. Se recomienda administrar cercano a la noche por las reacciones secundarias que produce. Se pueden añadir al tratamiento dipirona o paracetamol, así como antihistamínicos.

Si se presenta leucopenia y/o trombocitopenia ligera-moderada secundaria al INF se disminuye la dosis a la mitad y se sigue semanalmente hasta la recuperación del hemograma. Si la trombocitopenia es severa se suspende el INF hasta la recuperación y se realizan entonces anticuerpos antiplaquetarios.

Si el paciente tiene cifras de leucocitos > 10 10^9/L y sin llegar a 20 10^9/L se usa el INF a 3 MU/m^2 SC/d durante 10 días seguidos. De lograrse una buena respuesta al INF y posteriormente esta se perdiera, se realizarán anticuerpos anti interferón y será necesario cambiar la medicación.

— **Arabinósido de citosina (Ara C)**: se usa sólo o con el INF, dependiendo de la tolerancia del paciente a la dosis de 20 a 40 mg/ m^2 SC/d durante 10 días, por vía SC o EV.

- **Estudios evolutivos**

— Mensual:

¾ hemograma

— Trimestral:

¾ Hemograma completo.
¾ VSG.
¾ Función hepática.
¾ Función renal.
¾ LDH.
¾ FAL.
¾ Muramidasa.
¾ Coagulograma.

— Semestral:

¾ Medulograma
¾ Biopsia de médula
¾ Cariotipo y reordenamiento BCR/ABL.

Fase acelerada

- **Glivec**

— Si el paciente utilizaba 400 mg diarios pasar a 600 mg/día.

— Si ya usaba esta dosis puede pasar a 800 mg/día, dividiéndose en 2 dosis de 400 mg. A esta dosis también hay que realizar modificaciones de acuerdo a la toxicidad hematológica:

¾ Si conteo absoluto neutrófilos <0,5 x 10^9/L y plaquetas <10 x 10^9/L:

- Descartar que estas no tengan relación con la progresión de la enfermedad y debe realizarse medulograma y biopsia.
- De no confirmarse bajar la dosis a 400 mg/día.

- Si las citopenias perduran por 2 semanas: bajar la dosis a 300 mg/día.

- Si persisten por 4 semanas: suspender el tratamiento hasta que los neutrófilos estén > 1 x 10^9/L y las plaquetas > 20 x 10^9/l, entonces se reinicia el tratamiento a 300mg/día.

- En la fase acelerada también se puede utilizar la poliquimioterapia secuencial en forma de ciclos de COAP-TRAP cada 15 a 21 días, en número de 6 ciclos cada uno:

— **COAP**

Ciclofosfamida:	100 mg/m^2 SC/día, vía EV o V/O	1-5
Oncovin:	1,4 mg/m^2 SC/día, vía EV	1
Ara- C:	100 mg/m^2 SC/día, vía EV	1-5
Prednisona	40 mg/m^2 SC/día, vía oral	1-5

Se descansa 15 a 21 días y se realiza otro ciclo, previo hemograma

— **TRAP**

6 Tiguanina:	100 mg/m^2 SC/día, vía oral	1-5
Rubidomicina:	30 mg/m^2 SC/día, vía EV	1
Ara C:	100 mg/m^2 SC/día, vía EV	1-5
Prednisona	40 mg/m^2 SC/día, vía oral	1-5

Fase de crisis blástica

- **Glivec**: se puede utilizar a la dosis de 600-800 mg/día si no se han alcanzado estas dosis previamente, pero aquí teniendo en cuenta la relación costo/beneficio.

- Se trata además con quimioterapia dependiendo de la estirpe celular involucrada en la transformación:

— Si es linfoide se trata como una leucosis linfoide aguda (LLA).

— Si es mieloide se trata como una leucosis mieloide aguda (LMA) siempre que el estado general del paciente lo permita.

— Los pacientes > 60 años y los que tengan alguna otra contraindicación serán tratados con una combinación no mielosupresora que contenga antraciclínicos y Ara-C.

Trasplante de células hematopoyéticas (TCH) en LMC

- **TCH convencional de hermano HLA idéntico**
  - **Indicación**
    - ¾ LMC en primera fase crónica en pacientes jóvenes
    - ¾ LMC en fase acelerada
    - ¾ LMC en 2da. fase crónica
  - **Acondicionamiento**
    - ¾ Ciclofosfamida+irradiación corporal total, o ciclofosfamida+busulfán
  - **Factores pronósticos desfavorables**
    - ¾ Enfermedad en fases avanzadas
    - ¾ Intervalo entre diagnóstico y TCH > 1 – 2 años
  - **Estudios del reordenamiento BCR/ABL postrasplante**
    - ¾ Primer año: cada 3 meses
    - ¾ Segundo año: cada 4 meses
    - ¾ Hasta 5 años: cada 6 meses
    - ¾ Más de 5 años: anual
  - **Recaída**: 7 – 25 %
  - **Sobrevida libre de enfermedad**
    - ¾ Fase crónica: 80 %
    - ¾ Fase acelerada o 2da fase crónica: 30 – 35 %
    - ¾ Crisis blástica: 10 – 20 %

- **TCH no mieloablativo (minitrasplante) de hermano HLA idéntico**
  - **Indicación**
    - ¾ LMC en fase crónica
    - ¾ En pacientes de 50-70 años, sin respuesta al imatinib
    - ¾ LMC en fase crónica en pacientes < 50 años, sin respuesta al imatinib, que no puedan recibir un acondicionamiento mieloablativo.
  - **Acondicionamiento**
    - ¾ Fludarabina + busulfán o fludarabina + ICT
  - **Sobrevida libre de enfermedad**
    1. 1ra fase crónica: 80 %

Evolución

- La evolución natural del padecimiento, una vez que se detecta en la clínica, tiene una duración aproximada de 3 a 4 años. La enfermedad al inicio se mantiene estable y responde de forma adecuada y rápida al tratamiento (fase crónica); después de algunos años, la respuesta es errática y el padecimiento se torna mas agresivo y resistente (fase acelerada) para, posteriormente, en un lapso de aproximadamente un año, transformarse en una enfermedad aguda con numerosos blastos en la sangre y la médula ósea, que finalmente termina con la vida del paciente

Trombocitemia esencial

- La TE es un SMPc caracterizado por una proliferación excesiva de megacariocitos y una trombocitosis importante con un curso relativamente favorable.

- La mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos, pero los síntomas fundamentales son producto de fenómenos tromboembólicos y microvasculares. El riesgo de trombosis puede llegar hasta 50 % en pacientes con historia previa de trombosis y es mucho menor cuando está ausente este antecedente.

- La expectativa de vida se señala igual que la población general, pero en pacientes jóvenes esta se ve disminuida, así como la calidad de vida. La progresión a una leucemia aguda es una posibilidad con el transcurso de los años y puede presentarse en su evolución natural o relacionada con el tipo de tratamiento utilizado.

- La trombocitosis en general es producida por tres causas fundamentales: pueden ser reactivas o secundarias, puede ser una trombocitosis familiar o pueden ser clonales. La TE se diagnóstica por la exclusión de otras causas de trombocitosis.

Causas de trombocitosis

- **Trombocitosis reactivas**
  - Déficit de Fe
  - Infecciones o inflamaciones crónicas (conectivopatías, arteritis temporal, tuberculosis, bronconuemopatías crónicas, vasculitis)
  - Infecciones e inflamaciones agudas.
  - Hemorragias agudas
  - Anemias hemolíticas
  - Respuesta al ejercicio

— Post-esplenectomía
— Daño tisular (cirugía, infarto agudo miocárdico, pancreatitis, traumas)
— Neoplasias
— Recuperación de una trombocitopenia (rebote)
— Respuesta a drogas (vincristina, ácido retinoico, epinefrina, factor de crecimiento)

- **Trombocitosis familiar**
- **Trombocitosis clonales**

— Trombocitemia esencial
— Otros SMPc (LMC, PV, MP)

Aspectos clínicos y biológicos de la TE

- En la mayoría de los pacientes se detecta la trombocitosis de manera fortuita, en exámenes de rutina, estando estos asintomáticos.

- En los que presentan síntomas predominan las manifestaciones trombohemorrágicas y alteraciones de la microcirculación. Las primeras son la mayor causa de morbimortalidad, conjuntamente con la transformación maligna en la evolución natural de la enfermedad o por causa del tipo de tratamiento realizado.

- La TE es la causa mas frecuente de trombocitosis, con una incidencia aproximada de 2,5/100 000 habitantes. La media de edad al diagnóstico es de 60 años y hay un ligero predominio del sexo femenino. Con la introducción de los contadores automatizados de plaquetas han aumentado los casos de pacientes jóvenes asintomáticos. Han sido descritos casos excepcionales en la infancia.

- La trombosis es reportada en algunas series hasta en 50 % de los casos en algún momento de la evolución de la enfermedad, con más frecuencia en pacientes mayores de 60 años con algún factor de riesgo trombogénico asociado, como: HTA, hipercolesterolemia, diabetes mellitus o el hábito de fumar. Igualmente en aquellos pacientes que además de la TE portan una trombofilia o un trastorno de hipercoagulabilidad adquirido. Las trombosis pueden ser arteriales o venosas, siendo las trombosis venosas profundas de MI de las más comunes.

- Los fenómenos trombóticos pueden ser **mayores** como son: accidentes vasculares encefálicos, infarto del miocardio, angina de pecho, trombosis de la arteria central de la retina, trombosis arteriales periféricas, trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar.

- Los fenómenos **menores** son: cefaleas vasculares, alteraciones visuales, quemazón y dolor en palma y planta de manos y pies (eritromelalgias), parestesias distales y acrocianosis).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la TE es por exclusión y deben descartarse todas las causas de trombocitosis secundarias, la familiar o hereditaria y la que está presente en los otros SMPC. No existen criterios específicos para el diagnóstico de la TE.

En 1986 la PVSG publicó los criterios diagnósticos para TE.

- Conteo de plaquetas > 600 x 10^9/L.
- Hemoglobina < 13 g/dL o volumen globular normal
- No deficiencia de hierro (presencia de hemosiderina en la médula).
- Ausencia de cromosoma Filadelfia.
- Fibrosis colágena en médula ósea ausente o si existe: menor de un tercio del área de biopsia, sin esplenomegalia o reacción leucoeritroblástica
- Ausencia de causas de trombocitosis secundaria.

— Generalmente ante una trombocitosis persistente e inexplicable en un paciente no esplenectomizado, con valores séricos normales de la ferritina y la proteína C reactiva, con un examen de médula ósea y estudios citogenéticos y moleculares que excluyan a la LMC, síndromes mielodisplásticos y MP, se puede plantear una TE.

Complementarios

Se indicarán los exámenes complementarios necesarios para estudiar las causas de trombocitosis. Estos estudios son indicados de forma racional, teniendo en cuenta la relación costo/beneficio. Algunos grupos amplían las investigaciones hasta los cultivos medulares.

- Estudios hematológicos: hemograma completo, coagulograma, medulograma (con diferencial), biopsia médula ósea, función plaquetaria (agregación).

- Química sanguínea: glicemia, cretinina, uratos, calcio, fósforo, ionograma, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH.

- Cariotipo en médula ósea y estudio del gen BCR/ABL en médula y/o sangre periférica.

- Dosificación de vitamina B-12.

- Otros estudios.

— Eritrosedimentación
— Cuantificación de fibrinógeno
— Proteína C reactiva
— Ferritina sérica
— Radiografía de tórax.
— Ultrasonido abdominal.
— Serologias: VDRL, HIV, VHB, HBC.
— Electrocardiograma.
— Cituria.
— Electroforesis de proteínas.

Tratamiento

Para tomar la decisión terapéutica debe considerarse la edad del paciente, el riesgo de trombosis relacionado con la TE y el riesgo de trombosis no relacionado con la TE.

Existe una clasificación por el riesgo que puede tener el paciente de padecer una trombosis mayor o sangramiento importante:

- **Riesgo bajo** (todos los criterios)

  — Edad < 60 años.
  — No antecedentes de trombosis
  — Conteo de plaquetas < 1 500 x 10^9/L
  — Ausencia de factores riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo)

- **Alto riesgo**

  — Edad ≥ 60 años y/o
  ☐ Antecedentes previos de trombosis.

- **Riesgo intermedio**

  ☐ Criterios que no corresponden a bajo riesgo ni alto riesgo.

Los pacientes que requieren tratamiento específico son

- Mayores de 60 años con historia de trombosis mayor o sangramiento con conteo de plaquetas mayor de 1 millón.

- Pacientes entre 40 y 60 años con más de 1 millón de plaquetas con factores de riesgo cardiovascular o antecedente de trombofilia familiar.

- Pacientes menores de 40 años que tengan más de 1 millón de plaquetas y factores de riesgo cardiovascular.

- Pacientes de cualquier edad que tengan síntomas de la microcirculación severos que no resuelvan sólo con antiagregantes plaquetarios y tengan trombocitosis aunque no sobrepase el millón.

- Se deja a criterio médico el tratamiento a los pacientes entre 40 y 60 años con trombocitosis menor de 1 millón con ausencia de trombosis o hemorragia, pero con factores de riesgo cardiovascular o trombofilia familiar.

El objetivo fundamental del tratamiento es alcanzar una cifra de 450 mil plaquetas.

Medicamentos

- **Hidroxiurea (HU)**: 15-30 mg/kg: respuesta de 85 %. Reduce el número de plaquetas en 4 s. Después se valora una dosis de mantenimiento. Posibilidad de transformación maligna, asociación con el síndrome 17p-. No se han visto malignidades en miles de pacientes tratados por enfermedades no malignas (HB SS y cianosis congénita), pero estas no son enfermedades clonales.

- **Interferón alfa recombinante (IFaR)**: dosis más usada: 21 millones de U (MU) semanales. Se puede utilizar una dosis de 3 MU/m^2/día.

- **Anagrelide**: compuesto imidazoquinolina oral. Actúa en la fase post mitótica del megacariocito inhibiendo su maduración. Dosis diaria de 1-4 mg. Dosis inicial de 0,5 mg cuatro veces al día, se sube semanalmente 0,5 mg hasta lograr el efecto deseado. Respuesta de 93 %. Efectos secundarios fundamentales (cefalea, taquicardia con palpitaciones, retención hídrica, intolerancia gastrointestinal). Debe usarse con precaución en gestantes porque atraviesa la barrera placentaria.

- **Pipobroman**: tiene una estructura química similar a los agentes alquilantes. Usado fundamentalmente en Europa en la TE y en la PV. Dosis diaria inicial de 0,8-1 mg/kg/día. Después de una inducción media de alrededor de 60 días se deja un mantenimiento de 0,3-0,6 mg/kg/día. Respuesta de 95 %.

- **Busulfán**: a las dosis empleadas en la LMC. Transformación a leucemia aguda.

- **Fósforo radiactivo:** 2,3 mc/mq. Desarrollo de segundas neoplasias.

- **Melfalán**: a las dosis habituales. Relacionado con transformación a leucemia aguda.

- **Aféresis terapéutica de plaquetas**.

Recomendaciones específicas

- Pacientes menores de 40 años, hombres y mujeres sin intención de embarazo se usan de primera línea IFaR o anagrelide. Alternativa HU.

- Entre 40 y 60 años, masculino o femenino sin intención de gestación, con antecedentes de trombosis mayor. Primera línea HU. Sin antecedentes de trombosis mayor se usa IFaR o anagrelide.

- Mujeres con posibilidad de gestación. Primera línea IFaR, después anagrelide y se reserva la HU como alternativa final. Debe advertirse la detección del anagrelide y la HU si falta la menstruación.

- Pacientes > 60 años. Primera línea HU. Después busulfán o pipobroman.

- Los que arriban a los 60 años y ya venían con IFaR y anagrelide con buenos resultados continúan con el mismo tratamiento.

Tratamiento antiagregante

- Son candidatos a este tratamiento los que presenten síntomas micro vasculares además de los pacientes con trombosis mayor anterior reciente:

  — ASA 75- 100 mg/día
  — Ticlopidine
  — Clopidrogel
  — Indometacina
  — Dipiridamol

Tratamiento de episodios trombóticos agudos

- Tratamiento convencional para estos casos.

Tratamientos de gestantes con TE

- Con conteo de plaquetas de más de 1 Millón o riesgo de trombosis se tratan con IFaR.

- Se añade tratamiento antiagregante si tiene síntomas microvasculares o embarazos previos (con 1 basta). Se realiza profilaxis cuando han tenido trombosis previas, reciben heparina de bajo peso molecular en el tercer trimestre.

- Debe continuarse con anticoagulación oral con warfarina semanas en el puerperio.

- Si la trombosis se presenta en la gestación deben recibir heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica y anticoagulación oral (mantener Tiempo de Protrombina con INR en 2-3) al menos 6 semanas en el puerperio.

Policitemia vera

- La PV es una enfermedad de la célula madre hematopoyética (stem cell), de inicio insidioso, curso crónico y causa desconocida.

- Esta caracterizada por proliferación excesiva y sostenida en la médula ósea de células eritroides, granulocíticas y megacariociticas. Por definición, la proliferación eritroide es dominante, no influida por su factor de crecimiento específico, y se expresa por un aumento absoluto del volumen eritrocitario.

- Tiene una incidencia de 2,3/ 100 000, con una edad media al diagnóstico de 60 años y un ligero predominio del sexo masculino. La expectativa de vida puede exceder los 10 años y la global es ligeramente menor que en los pacientes normales tomados como control, relacionado con las muertes prematuras por cuadros trombohemorrágicos y su transformación en LMA, fundamentalmente.

Etiopatogenia

- La PV es un SMPc de etiología desconocida que se origina de un progenitor hematopoyético pluripotencial. Está caracterizado por una producción anormal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en ausencia de un estímulo fisiológico reconocible.

Cuadro clínico

Aunque no es una enfermedad eminentemente mortal, sí afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Las alteraciones clínicas y de laboratorio que pueden verse son:

- Leucocitosis persistente.
- Trombocitosis persistente.
- Microcitosis por déficit de Fe.
- Esplenomegalia.
- Prurito generalizado (posterior al baño).

- Trombosis inusuales.
- Eritromelalgia.

Las complicaciones más graves en la PV incluyen la trombosis y las hemorragias, principales causas de morbimortalidad. Las trombosis se producen tanto en la microcirculación, como en los grandes vasos. Hasta 20 % de los pacientes puede tener algún episodio trombótico:

- AVE
- ICT
- Oclusión de la vena o arteria de la retina,
- Isquemia coronaria,
- TEP,
- Trombosis de la vena portal o hepática,
- Trombosis venosas profundas
- Isquemias digitales

  Su incidencia depende de la edad del paciente, la historia anterior de trombosis y la presencia de factores de riesgo aterosclerótico. Las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes y su aparición está casi siempre relacionada con el uso de AINES y el ASA.

La transformación de la enfermedad en una LMA es una complicación posible que puede presentarse, llevando al paciente a una evolución fatal.

Diagnóstico

- Debe distinguirse entre una eritrocitosis secundaria, dependiente de la eritropoyetina (Epo) y la que no depende de esta y que provoca un aumento del volumen globular eritroide absoluto.

- No existen marcadores histológicos ni clonales disponibles que identifiquen inequívocamente a la PV.

- Las anormalidades citogenéticas están presentes en menos de 30 % de los pacientes al diagnóstico y tampoco son específicos.

- Además la BMO y su histología pueden ser normal o indistinguibles de la MP y la TE.

- Desde 1975 el PVSG publicó los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad con la intención de unificar criterios con relación a la decisión terapéutica, actualizados en 1986:

Criterios diagnósticos clásicos del Grupo de Estudio de la PV***

Criterios mayores	Criterios menores
A1. ⇑ del volumen globular (VG)* - Hombre: ≥ 36 mL/kg - Mujer: ≥ 32 mL/kg **A2**. Saturación arterial de O_2 ≥ 92%** **A3**. Esplenomegalia	**B1**. Trombocitosis: plaquetas > 400 /10^9/L **B2**. Leucocitosis leucocitos >12 /10^9/L (ausencia de fiebre o infección) **B3**. ⇑ fosfatasa alcalina leucocitaria con un score >100 (ausencia de fiebre o infección) **B4** ⇑ B12 sérica (>900 pg/mL), o ⇑ capacidad de saturación de B-12: >2 200 pg/mL

* Identifica poliglobulia absoluta ** Descarta causa más frecuente de poliglobulia 2ria.
*** El diagnóstico de PV es aceptado si están presente las siguientes combinaciones**:**
A1 + A2 + A3 o A1 + A2 + dos de la categoría B

En la actualidad está propuesta una modificación de los criterios diagnósticos clásicos:

Criterios modificados para el diagnóstico de PV

Mayores

- **A1**. VG > 25 % sobre el valor normal o hematocrito > 60 % (0.60) en hombres o > 56 % (0.56) en mujeres.
- **A2**. Ausencia de causas de eritrocitosis secundaria.
- **A3**. Esplenomegalia palpable.
- **A4**. Marcadores de clonalidad; por ejemplo, anomalías cromosómicas adquiridas del 20q, 13q, trisomía del 8,9, 1q, del 7q, del 5q, monosomía del 5,7).

Menores

- **B1**. Trombocitosis > 400 /10^9/L.
- **B2**. Leucocitosis > 10 mil /10^9/L. En fumadores > 12,5 /10^9/L.
- **B3**. Esplenomegalia demostrada por ultrasonido o isótopos.
- **B4**. Crecimiento cracteristico de Unidades Formadoras de Brotes Eritroides (UFB-E) o cifras bajas de la Epo sérica.

El diagnóstico de PV es aceptado si están presente las siguientes combinaciones:
A1 + A2 + A3 o A4, o A1 + A2 + dos de la categoría B

Complementarios

- Hemograma completo
- Química sanguinea
- Volemia Sanguínea
- Función plaquetaria
- Dosificación de Vitamina B12 y UBBC
- Rx de tórax
- US renal
- Cariotipo en médula ósea
- Eritrosedimentación
- Oximetría arterial
- Coagulograma
- Dosificación Fe y capacidades
- Actividad de FAL
- Pruebas funcionales respirat
- Medulograma
- Biopsia de médula ósea.
- Dosificación de EPO sérica.
- Determinación de la expresión del c-Mpl.
- Determinación de la expresión del gen PRV 1 mRNA. (futuro).

Tratamiento

- El tratamiento de la PV va dirigido a controlar los niveles altos del volumen globular eritroide que provoca un aumento de la viscosidad sanguínea y evitar las complicaciones derivadas de este estado anormal.

- Al diagnóstico de PV se realiza la clásica flebotomía para llevar el hematocrito a < 0,45 %. Esta medida está dada porque la viscosidad de la sangre total, así como la disminución del flujo sanguíneo cerebral son corregidos bajando el hematocrito a esta cifra.

- El siguiente paso terapéutico, que correspondería al tratamiento cito reductor o al uso de antiagregantes plaquetarios, depende del riesgo del paciente de tener una trombosis.

Estratificación del riesgo en la PV

	Edad > 60años y/o historia trombosis	Presencia factores de riesgo cardiovascular* o trombocitosis extrema** (> $1500/10^9/L$)
Riesgo bajo	NO	NO
Riesgo intermedio	NO	SI
Riesgo alto	SI	SI o NO

(*) Los factores de riesgo cardiovascular incluyen hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo e insuficiencia cardiaca congestiva

(**) La trombocitosis > $1500/10^9/L$ es un factor de riesgo de sangramientos. Su papel como factor de riesgo de trombosis no está bien definido

- El tratamiento cito reductor está planteado para aquellos pacientes que pertenecen al grupo de riesgo alto de trombosis:

Medicamentos cito reductores

- **Hidroxiurea (HU)**: es la que menos desarrollo de leucemia secundaria muestra. Disminuye el riesgo de trombosis inicial, se puede combinar con la flebotomía en pacientes con alto riesgo de trombosis. Dosis: 15-30mg/Kg. Al lograr el control hematológico se puede usar como mantenimiento a dosis más bajas.

- **Interferón alfa recombinante**: es capaz de controlar la eritrocitosis y disminuir la esplenomegalia. Controla el prurito rebelde. Dosis: 3 Millones de Unidades 3 veces por semana.

- **Anagrelide**. se usa desde 1985 para trombocitosis clonales. Han recibido tratamiento con esta droga miles de pacientes en la práctica clínica. Dosis: 1-4 mg/día (Tabl 0,5 mg). La dosis puede ajustarse semanalmente subiendo 0,5 mg por día.

- **Pipobroman**. produce menos mielofibrosis que la HU y no hay diferencias con la misma en relación al efecto sobre el riesgo de trombosis, sobrevida y desarrollo de LA. Dosis: 0,8-1 mg/kg/día durante una inducción de 60 días se deja un mantenimiento de 0,06 mg/kg/día.

- **Busulfán**. mejor sobreviva que el P_{32}, en el resto efectos parecidos con relación al riesgo de trombosis y desarrollo de leucosis. Dosis: se pueden usar 6-8 mg diarios, teniendo en cuenta para su reducción o disminución su efecto residual al terminar el tratamiento.

- **Clorambucil**: fue uno de los medicamentos cito reductores que primero se utilizó en la PV, conjuntamente con el P_{32}, en la década del 1960. Se asocia con una incidencia alta de LA y de LNH de células grandes, así como cáncer de piel y gastrointestinal. Dosis: 1 mg/kg de peso como dosis total dividida en 4-5 días. Se puede usar cada 15, 21 o 28 días y si no existe respuesta inicial se puede aumentar la dosis hasta 1,8 mg/kg.

- **Fósforo 32**: aumenta la incidencia de LA. Se usa a la dosis de 2,3 Cy/m^2. Se puede repetir entre 3-6 meses. Se deja como tratamiento para pacientes mayores de 70 años.

Tratamiento antiagregante

- **Aspirina**. se ha comprobado la eficacia deL medicamento en la prevención de la trombosis y en la mejoría de los síntomas de la micro circulación a la dosis de 80-100 mg/día, sobre todo en pacientes con riesgo aumentado para la trombosis.

trasplante de células hematopoyéticas en PV

- En la literatura se comenta el número limitado de casos sometidos a este procedimiento, como para poder recomendarse como una terapéutica habitual. Existen otros factores como la edad media de los pacientes alrededor de los 60 años, así como la necesidad de realizar TCPH alogénico, proceder más complejo como única forma de curar el trastorno clonal.

Terapia investigacional

- Actualmente se realizan ensayos clínicos con algunas moléculas en esta enfermedad, una de uso práctico actual es el Glivec, pero sin publicaciones que apoyen su uso todavía.

Guía terapéutica

Se pueden considerar dos algoritmos en el tratamiento de la PV. El primero basado en los grupos de riesgo y el segundo basado en la simplificación de la terapéutica:

Algoritmo 1: Tratamiento de la PV basado en los grupos de riesgo

Categoría riesgo	Edad < 60 años	Edad ≥ 60 años	Mujer edad fértil
Riesgo bajo	-Flebotomía sola*	-No aplicable	-Flebotomía sola*
Riesgo intermedio	-Flebotomía sola**	-No aplicable	-Flebotomía sola*
Riesgo alto	-Flebotomía + -Hydroxiurea o -Interferón alfa***	-Flebotomía + -Hydroxiurea***	-Flebotomía + -Interferón alfa***

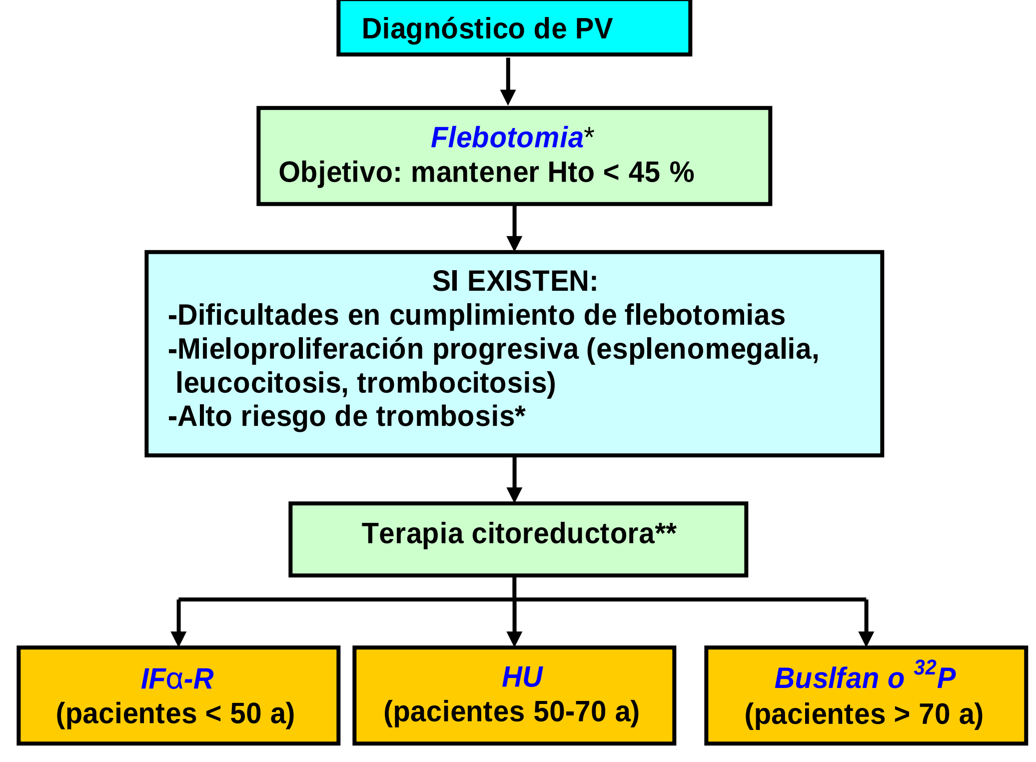
(*) El uso de bajas dosis de aspirina es opcional. (**) El uso de bajas dosis de aspirina ha tenido malos resultados en pacientes con conteos de plaquetas > $1500/10^9$/L y en este caso se recomienda el anagrelide. (***) El uso de bajas dosis de aspirina es recomendado, basado en algunas evidencias.

Evolución

La sobrevida media es más de 10 años con tratamiento. La causa fundamental de muerte en paciente no tratados son las hemorragias y las trombosis. Menos de 10 % de los pacientes desarrollan una leucemia mieloide aguda. EL 15 % de los pacientes puede desarrollar una mielofibrosis, alrededor de los 10 años después del diagnóstico.

La sobrevida después que se desarrolla la mielofibrosis es de aproximadamente 3 años, generalmente por la transformación a una leucemia aguda.

Algoritmo 2: Tratamiento simplificado de los pacientes con PV



(*) Considerar la adición de bajas dosis de ASA profiláctica en pacientes con antecedentes de trombosis. (**) Considerar el anagrelide para la trombocitosis sintomática

Mielofibrosis primaria

- La MP ha recibido diferentes nombres y los más comunes son metaplasia mieloide agnogénica, osteosclerosis, mielosis crónica no leucémica, etc. En la MP hay una expansión clonal de la célula madre hematopoyética que se acompaña de una proliferación reactiva no-clonal de los fibroblastos y fibrosis de la médula ósea. A medida que la médula ósea se hace fibrótica la hematopoyesis no se puede mantener y ocurre una hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) en el hígado y el bazo. Es el SMPc de más baja prevalencia y de más difícil manejo

Epidemiología

- La prevalencia de la MP es de aproximadamente 0.3 a 1.5/100,000 habitantes. El riesgo de desarrollar la MP se incrementa por la exposición al benceno o las radiaciones. Se observa fundamentalmente en personas de la raza blancas, con una edad media aproximada de 67 años pero 10 % de

los pacientes tienen menos de 46 años, y ambos sexos son afectados por igual. Los pacientes con PV y otros SMPc pueden desarrollar una mielofibrosis secundaria, en una etapa tardía en el curso de su enfermedad.

Patogenia

- La etiología es desconocida. Estudios clonales han demostrado el origen en la célula madre hematopoyética, con afectación clonal de los progenitores mieloides, progenitores megacaciocitica, progenitores eritroides, monocitos, y linfocitos B y T. Se diferencia de los otros SMPc en que exhibe una importante reacción del estroma medular que incluye fibrosis, osteosclerosis y angiogénesis.

- Esta reacción estromal se considera que es un proceso reactivo secundario, mediado por una serie de factores de crecimiento y citocinas como son el factor transformador de crecimiento β (FTC-β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP), el factor de crecimiento epidérmico (FCE), el factor básico de crecimiento fibroblástico (FbCF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) y factor de necrosis tumoral α (FNT-α); producidas por el componente celular de la proliferación clonal, con acción fibrogénica y angiogénica.

- Estas citocinas provocan un incremento en la proliferación policlonal de fibroblastos (FCDP), la síntesis de colágeno (FTC-β), la angiogénesis (FbCF, FCEV) y la osteogénesis (FbCF, FTCβ), provocando la fibrosis de la médula ósea. Se considera que la fuente de estos factores puede incluir tanto los megacariocitos como los monocitos y para algunos autores el factor transformador de crecimiento β derivado de los megacariocitos tiene el papel más importante en la producción de fibrosis.

- La neoangiogénesis es un dato característico de los SMPc. Aproximadamente 70 % de los pacientes con MP tienen un incremento sustancial en la densidad de los microvasos de la médula. La neoangiogénesis es observada tanto en la hematopoyesis medular como extra medular y el incremento de los niveles séricos FCEV se considera como el principal mecanismo de incremento de la angiogénesis.

- A pesar de todo esto, no está completamente bien esclarecido si esta aberración en la producción de citocinas es patogénico o si representa una reacción inespecífica asociada a la actividad clonal subyacente. Inicialmente la medula es hiperactiva, pero a medida que la fibrosis progresa la hematopoyesis normal es bloqueada y el paciente se vuelve pancitopénico. Debido a esto, ocurre una hematopoyésis extramedular, probablemente con

intentos compensatorios, en el hígado y el bazo, provocando el crecimiento de estos órganos.

Características clínicas

- En los pacientes jóvenes el curso de la enfermedad casi siempre es más agresivo que en los adultos

- Alrededor de 25 % de los pacientes está asintomático al momento del diagnóstico, el cual se hace por la detección de la esplenomegalia o de las alteraciones hematológicas, en un examen médico por otra causa.

- En ocasiones el paciente acude al médico por notarse el mismo una masa en el abdomen o por síntomas atribuibles a la esplenomegalia como molestias o dolor. Pueden ocurrir infartos esplénicos, periesplenitis o hematomas subcapsulares que provocan dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o en el hombro de ese lado. Otros síntomas relacionados con la esplenomegalia son las diarreas por compresión del colon, la sensación precoz de llenura con los alimentos por compresión gástrica y los edemas en miembros inferiores.

- El paciente puede manifestar síntomas de anemia y síntomas generales como astenia, perdida de peso, sudores nocturnos, febrícula, que pueden ser consecuencia de un estado de hipercatabolia. Pueden observarse litiasis renal por uratos o un cuadro de gota.

- Pueden observarse sangramientos, de intensidad variable, en 25 % de los casos. Pueden contribuir al sangramiento los siguientes factores: disfunción plaquetaria, déficit adquirido de Factor V, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), varices esofágicas y ulcera péptica.

- El paciente puede manifestar síntomas relacionados con la localización de la hematopoyesis extramedular: hemorragias digestivas, compresión de médula espinal, convulsiones focales, síntomas de tumor cerebral, ascitis, derrame pericárdico, derrame pleural, hemoptisis y fallo respiratorio.

- Puede presentarse un cuadro completo de hipertensión portal por un flujo esplenoportal marcadamente incrementado. Puede ocurrir una trombosis portal o hepática como complicación.

- Se pueden presentar dolores óseos y articulares en los casos con osteoesclerosis.

- Pueden presentarse infecciones, frecuentemente neumonías, como consecuencia de un estado de inmunodeficiencia.

- Al examen físico la esplenomegalia es el hallazgo mas frecuente y se observa en más de 90 % de los pacientes al diagnóstico. En un tercio de los casos es leve, en otro tercio es moderada y en tercio restante es masiva, llegando a la fosa iliaca y cruzando la línea media.

- Otros signos al examen físico son: hepatomegalia (60-70 % de los casos), palidez (60 %), púrpura (20 %), adenopatías (10-20 %), signos de hipertensión portal (10-18 %), y gota (6 %).

Estudios de laboratorio

- El hallazgo típico de la MP es la presencia, en la extensión de sangre periférica, de eritrocitos en forma de lágrimas y una reacción leucoeritroblástica.

- La anemia está presente en la mayoría de los pacientes y 60 % tiene cifras de hemoglobina < 10 g/dL. La causa de la anemia es compleja y entre los factores que la provocan se encuentran: hemodilución, eritropoyésis ineficaz, acortamiento de la vida media eritrocitaria, hipoplasia eritroide, hiperesplenismo, pérdida de sangre y deficiencia de folatos (por incremento del consumo). En 15 % se describen episodios hemolíticos severos, provocados por un defecto de los eritrocitos similar al que se observa en la hemoglobinuria paroxística nocturna o por auto-anticuerpos.

- La leucopenia se observa en menos de 25 % de los casos, mientras que la leucocitosis es frecuente, aunque es raro observar cifras mayores de 50 x 10^9/L. Predominan los granulocitos maduros, pero se observan también formas jóvenes (mielocitos, juveniles, etc.), y un número pequeño de blastos y células de Pelger Huet.

- La trombocitosis es mas frecuente que la trombocitopenia y puede detectarse en el 35-50 % de los casos. La trombocitopenia se incrementa a medida que avanza la enfermedad. En la extensión pueden observarse megacariocitos, fragmentos de megacariocitos y plaquetas gigantes.

- En los estudios de la hemostasis es frecuente la disfunción plaquetaria y se puede detectar una CID, clínicamente silente, en 15 % de los casos.

- **Medulograma y biopsia de médula ósea**: en la aspiración de la médula no se obtiene muestra en más del 50% de los casos por lo que la biopsia es el estudio fundamental para el diagnóstico. Los datos característicos son la

presencia de zonas o parches de celularidad hematopoyética y la fibrosis reticulínica. La cantidad de fibras de reticulina, demostrada por las tinciones de plata, varía de un campo a otro. Se pueden observar agrupaciones de megacriocitos displásticos.

- Los estudios citogenéticos de la médula ósea son útiles para excluir la LMC, los SMD y otros SMPc. En la MP pueden observarse anomalías citogenéticas hasta en 60 % de los pacientes, siendo la alteración mas frecuente la trisomia del cromosoma 8, seguido en orden decreciente por la trisomia del 9 y monosomia parcial o completa del 7.

- El 50 % de los casos tienen anomalías de la inmunidad humoral. Pueden detectarse una variedad de autoanticuerpos y complejos inmune circulantes, y puede desarrollarse amiloidosis.

- **Estudios imagenológicos**. la radiografía del tórax muestra el incremento de la densidad ósea y una prominencia de las trabéculas. La densidad ósea puede estar incrementada de forma desigual, dando la apariencia de un moteado. La RMN puede ayudar en evaluar la severidad y progresión de la enfermedad. El ultrasonido de abdomen demuestra el aumento de tamaño del bazo y el hígado.

Criterios diagnósticos de la MP

Si se analizan de forma individual, no hay ninguna característica biológica, clínica o patológica de la enfermedad que pueda ser considerada específica de la MP. Existen diversas causas de fibrosis medular con reacción leucoeritroblástica (Tabla 1), aproximadamente 10 % de los otros SMPc tienen una fibrosis colágena de la médula; y además, a diferencia de los otros SMPc, en la MP no hay una línea que prolifere de forma predominante y que permita categorizarla de forma simple. Estos factores justifican el esfuerzo que se realiza en determinar criterios diagnósticos simples que puedan ser utilizados en la práctica diaria.

Desde hace tres décadas el grupo de estudio de la PV formalizó los siguientes criterios diagnósticos de la MP

Tabla 1. Causas de fibrosis de la médula ósea

Enfermedades hematológicas

Trastornos mieloides	Trastornos linfoides
-Leucemia mieloide aguda -Leucemia megacariblástica/mielofibrosis aguda -LMC -PV -TE -MP -Síndromes mielodisplásticos -Trastornos mielodisplásticos/mieloproliferativos -Leucemia mielo-monocitica crónica -Síndrome hipereosinofilico/leucemia eosinofílica -Mastocitosis sistémica	-Leucemia linfoide aguda -Leucemia de células peludas -Linfomas no-Hodgkin -Enfermedad de Hodgkin -Mieloma múltiple
Enfermedades no hematológicas	
-Metástasis en médula ósea -Infecciones granulomatosas incluyendo la TB -Síndrome de la plaqueta gris -LES y otras conectivopatías -Osteodistrofia renal -Deficiencia de Vitamina D	-Mielofibrosis que afecta más de 1 tercio de la muestra de biopsia de médula -Reacción leucoeritroblástica en la sangre periférica -Esplenomegalia -Ausencia de criterios diagnósticos establecidos para los otros SMPc (ausencia de cromosoma Filadelfia, ausencia aumento de volumen globular) -Exclusión otros trastornos sistémicos que puedan provocar mielo fibrosis

En el curso de estos 30 años se han acumulado evidencias que la MP tiene un fenotipo heterogéneo y esto ha provocado que se estudien otros criterios diagnósticos diferentes, a los anteriores.

Complementarios para el estudio de la MP

- Estudios hematológicos: hemograma completo. examen minucioso del frotis de SP, coagulograma + fibrinógeno + PDF + dímero D, medulograma y biopsia de médula ósea, función plaquetaria.

- Química sanguínea: glicemia, cretinina, uratos, calcio, fósforo, ionograma, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH.

- Cariotipo en médula ósea y estudio del gen BCR/ABL en médula y/o sangre periférica.

- Otros estudios.

— Eritrosedimentación
— Radiografía de huesos.
— Ultrasonido abdominal.
— Serologias: VDRL, HIV, VHB, HBC.
— Prueba de Coombs
— AAN, ADNA
— Estudios de HPN
— Electrocardiograma.
— Cituria.
— Electroforesis de proteínas.

Terapéutica de la MP

La terapéutica de la MP es fundamentalmente de soporte y ninguna de las medidas terapéuticas clásicas prolonga significativamente la sobrevida. Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran: las medidas generales, la quimioterapia cito reductora, la esplenectomía y la radioterapia. Además, en la actualidad se investigan nuevas drogas y el trasplante de células hematopoyéticas.

Cuidados generales

- Los pacientes asintomáticos pueden observarse sin ninguna intervención terapéutica y muchas veces no necesitan tratamiento durante periodos prolongados. La anemia y trombocitopenia pueden ser severas y requieren de apoyo transfusional. El alopurinol es útil para mantener los niveles de ácido úrico en límites normales. Los pacientes con hemólisis deben recibir un suplemento de ácido fólico. La prednisona puede utilizarse para el tratamiento de los síntomas sistémicos.

- La anemia ha sido tratada clásicamente con una combinación de un andrógeno (fluoximesterona 10 mg dos veces al día), prednisona (0.5 mg/kg/día) y Epo recombinante (40 000 U/SC/semanal). El danazol ha sido reportado útil en algunos casos individuales. En general, menos de un tercio de los pacientes responden a la terapéutica y si hay respuesta, es transitoria. La respuesta a la EpoR es mala, excepto en pacientes con niveles de EPO endógena < de 100 mU/mL.

Quimioterapia cito reductora

- Los agentes quimioterápicos han sido utilizados fundamentalmente como chito reducción para el control de la leucocitosis, trombocitosis o gran organomegalia.

- La **hidroxiurea** es la droga preferida, pero también han sido empleadas otras drogas. El **busulfán** ha sido utilizado, pero no es el agente de elección debido a su toxicidad. También se ha reportado alguna mejoría con las bajas dosis de **melfalán**. Los pacientes con MP son propensos a desarrollar mielotoxicidad con estos agentes y deben utilizarse con precaución. La dosis de HU recomendada es de 30 mg/kg inicialmente, con una dosis de mantenimiento de 500 mg/día.

- **Iinterferón alfa recombinante**: es una alternativa de HU, fundamentalmente en pacientes jóvenes (< 45 años), que tienen una larga expectativa de vida. El IFαR inhibe selectivamente las Unidades Formadoras de Colonias Megacariocíticas, de ahí que se considere que puede ser útil en la MP. Se reporta 50 % de respuestas, con mejoría de la esplenomegalia y de los conteos sanguíneos. Los resultados son mejores en pacientes con leucocitosis y trombocitosis. La dosis recomendadas es de 5×10^6 U subcutáneas 3 a 5 veces por semana.

- La quimioterapia agresiva también ha sido utilizada como terapia cito reductora. Sin embargo, las remisiones hematológicas son raras y no cambian el curso global de la enfermedad.

Otras drogas

- **Talidomida**: es una de las drogas que con mayor interés se investigan en la MP, basado en el efecto antiangiogénico de la misma. Estudios pequeños han reportado mejoría en la anemia (20 %), la trombocitopenia (71 %) y la esplenomegalia (23 %). Sin embargo, la respuesta terapéutica se asoció a una importante toxicidad que motivó un alto número de abandonos (más de 50 % a los 3 meses). También se ha reportado un efecto mieloproliferativo (20 % de los casos), con un incremento adverso del conteo de leucocitos y/o plaquetas, y efusiones pericárdicas por metaplasia.

  Estudios más recientes con bajas dosis de talidomida (50 mg) y prednisona (0.5 mg/kg/día con disminución progresiva) muestran que la droga es mejor tolerada que las dosis utilizadas en los reportes iniciales (200 mg/día), con los mismos o mejores resultados terapéuticos, sobre todo en la anemia (60 %), y mucho menor toxicidad. En conclusión, la talidomida es la droga que parece más prometedora para el tratamiento de las citopenias sintomáticas, especialmente anemia y trombocitopenia.

- **Imatinib**: se ha reportado (en estudios con pocos pacientes) que la administración de mesylato de imatinib (200 o 400 mg /día/dosis única) mejora la esplenomegalia, pero se asocia a un marcado incremento de leucocitos y plaquetas. En la actualidad de valora investigar el papel del

imatinib en la fase inicial de la MP, sola o asociado a otras drogas como la talidomida.

- **Anagrelide**. debido a su efecto sobre la maduración de los megacariocitos, se consideró que esta droga podía tener algún efecto sobre el proceso de la enfermedad. Sin embargo, se ha evidenciado que el angrelide no produce ningún efecto clínico o biológico en pacientes con mielofibrosis con metaplasia mieloide. Probablemente la única indicación sea en el control de la trombocitosis pre y postoperatoria.

- **Suramin**: es una droga que antagoniza directamente el efecto del FTC-β sobre los fibroblastos, considerándose que podría tener una acción antifibrótica. En los primeros casos tratados se evidenció una aceleración de la esplenomegalia y no hubo mejoría de parámetros clínicos o de laboratorio.

- **Drogas experimentales**. en la actualidad se investigan nuevas drogas , incluyendo los inhibidores de la farnesyl transferasa (R115777, Zarnestra), los inhibidores de la tirosina kinasa y los inhibidores del FCEV.

Radioterapia

- La radioterapia puede ser utilizada en el tratamiento de la hematopoyesis extramedular sintomática. También es beneficiosa para aliviar los dolores óseos producto de tumores óseos o periostitis.

- La irradiación esplénica puede ser considerada en pacientes en los que la esplenectomía está contraindicada. Puede ser beneficiosa en casos con esplenomegalia sintomática o infartos esplénicos, reportándose una reducción de la esplenomegalia en 94 % de los casos. La dosis media total que se aplica es de 300 cGy aproximadamente, dividida en 7-10 fracciones, tres veces por semana para reducir la mielotoxicidad. El efecto es temporal, con una duración media de 6 meses. Después de la irradiación esplénica puede presentarse una pancitopenia severa y prolongada en 25 % de los pacientes. La esplenectomía, después de la irradiación del órgano, se asocia con un alto riesgo de hemorragias intrabdominales y por esto el tratamiento radiante solo debe utilizarse en pacientes en los cuales la cirugía está completamente contraindicada

Esplenectomía

- Los fundamentos para su indicación radican en que la hematopoyesis extramedular esplénica provoca el aumento progresivo del órgano que causa molestias abdominales significativas, sensación precoz de repletes gástrica e

hipertensión portal. Además la esplenomegalia masiva puede producir una secuestración significativa de eritrocitos y plaquetas, agravando la citopenia causada por la fibrosis medular.

- Los pacientes que requieren esta cirugía son propensos a desarrollar problemas de sangramiento, infecciones y trombosis. Hay un riesgo elevado de mortalidad perioperatoria en los casos sometidos a esplenectomía y no está bien definido cual es el manejo óptimo preoperatorio. Debe hacerse un estudio para evaluar una CID subclínica, la cual se asocia con sangramientos peri operatorios, y es recomendable que se posponga la esplenectomía en presencia de niveles de dímero D mayores de 0.5 µg/mL. En los pacientes con una trombocitosis importante debe considerase una terapia cito reductora previa a la operación para disminuir el número de plaquetas y reducir el riesgo de trombosis. Los pacientes con problemas de sangramiento deben recibir transfusiones de plaquetas o crioprecipitado, de acuerdo a los resultados de los estudios de coagulación.

- La esplenctomía ha sido utilizada en:
  — Hipertensión portal evidente
  — Esplenomegalia sintomática (dolorosa, infartos esplénicos, síntomas de compresión mecánica de órganos) que no responde a la HU
  — Anemia progresiva que requiere transfusiones, que no responde a la HU, (sobre todo asociada a una esplenomegalia progresiva y dolorosa)
  — Trombocitopenia severa que no responde a la terapéutica con HU, asociada a una esplenomegalia progresiva y dolorosa. Hay autores que discrepan de esta indicación señalando que la trombocitopenia severa es un signo de enfermedad avanzada y que la esplenectomía no aporta ningún beneficio significativo.

- La esplenectomía se asocia con un riesgo significativo de morbi-mortalidad peri operatoria por infecciones, hemorragias y trombosis. Se reportaba una mortalidad de 36 %, pero los estudios más recientes la sitúan en 9 % aproximadamente. La morbilidad es de 31 % aproximadamente.

- Los pacientes pueden desarrollar una marcada hepatomegalia (24 % de los casos) y una trombocitosis (20-25 % de los casos) después de la operación, lo que puede ser minimizado con el uso de un tratamiento cito reductor apropiado. En este aspecto ha sido sugerido que la 2-chlorodeoxyadenosine (un análogo de las purinas) tiene un papel importante, con reducción de la hepatomegalia y control de la trombocitosis y leucocitosis. La dosis utilizada es de 0.05 a 0.1 mg/kg/día x 7 días, administrando de 1 a 5 ciclos.

- También se ha reportado un incremento, sintomático a asintomático, de trombosis venosa portal o esplénica post esplenectomía.

- La esplenectomía se ha asociado a un alto riesgo de transformación a una LMA. Se reporta una transformación acumulativa de 55 % en esplenectomizados y 27 % en no-esplenectomizados. Se considera la esplenectomía como factor de riesgo independiente para la transformación blástica.

- Los resultados de la esplenectomía se relacionan con los motivos de su indicación. Al año de la intervención, se reporta un beneficio mantenido en 67 % de los casos operados por el efecto de masa de la esplenomegalia, 50 % de los operados por hipertensión portal, 23 % de los operados por anemia y menos de 5 % de los operados por trombocitopenia. La sobrevida media posterior a la esplenectomía es de 2 años aproximadamente.

Trasplante de células hematopoyéticas

- **Trasplante alogénico**

  — El TCH alogénico es una terapia potencialmente curativa en pacientes con MP. Los estudios iniciales fueron desalentadores debido a los fallos del injerto en la médula fibrosa. Sin embargo, los resultados más recientes refutan estos criterios. En estudios colaborativos en 55 casos de MP, se reporta 91 % de injerto exitoso, con una recuperación más precoz en los pacientes esplenectomizados y sin osteoesclerosis.

  — La remisión hematológica completa se observó en 70 %, la regresión de la fibrosis en 47 %, en el primer año la recaída fue de 26 % y la mortalidad de 27 %, y la sobrevida a los 5 años fue de 47 %. Como factores adversos para los resultados del TCH se han señalado la anemia, la osteosclerosis, la edad más avanzada y las anomalías del cariotipo. Estos resultados sugieren que el TCH alogénico puede ser curativo en un grupo seleccionado de pacientes, pero es necesario valorar los riesgos (muerte, complicaciones asociadas al trasplante) y beneficios (posibilidad de cura) del proceder, y probablemente no esté indicado en pacientes con bajo riesgo. Algunos autores consideran que debe limitarse a pacientes jóvenes que tienen un mal pronóstico.

  — Los nuevos regímenes acondicionantes no-mieloablativos quizás pueden mejorar los resultado generales del TCH, mediante la disminución de la mortalidad asociada al trasplante. En informes preliminares se reporta una incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero aguda de 30 % y crónica de 70 %, de 0-37 % de mortalidad relacionada con el

trasplante , 36 % de recaídas y 60 % de remisiones completas y 54 % de sobrevida global, en el primer año post trasplante. En sentido general se considera que está es una opción terapéutica prometedora en ensayos clínicos bien establecidos.

- **Trasplante autólogo**

— La utilización del TCH autólogo en la MP (como medida paliativa), se basa en que la fibrosis de la médula, la eritropoyésis ineficaz, la hematopoyesis extramedular y la sintomatología general, son procesos graduales que se relacionan con la proliferación y masa tumoral. Teóricamente el TCH autólogo de sangre periférica con altas dosis de quimio/radioterapia antitumoral podría detener o enlentecer el proceso de la enfermedad. Estudios preliminares, en un grupo pequeño de pacientes (17 casos), sugieren que el proceder es factible y que produce alguna respuesta clínica (alivio de los síntomas, disminución de la esplenomegalia, disminución de los dolores óseos, independencia de las transfusiones, disminución/regresión de la fibrosis medular) en la mayoría de los casos, enlenteciendo la progresión de la MP. La fuente de células hematopoyéticas fue la sangre periférica, la recuperación de neutrófilos y plaquetas se produjo a los 21 días (rango 10-34) y 25 días (rango 13-120) respectivamente. La mortalidad por infecciones se produjo en dos casos y el máximo de duración de la respuesta fue de 39 meses.

Evolución, pronóstico y mortalidad en la MP

- Los pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico tienen un curso clínico indolente durante muchos años. Sin embargo, la MP es el SMPc con peor pronóstico con una duración media de la sobrevida, desde el diagnóstico, de aproximadamente 3.5-5 años, con un rango de 1-15 años.

- La sobrevida a los 5 años de observación (de acuerdo a la edad y el sexo) es aproximadamente la mitad de lo esperado en una población control normal. Menos del 20 % de los pacientes tienen una probabilidad de vivir 10 años.

- Las mayores causas de muerte en la MP son las infecciones (20-60 %), los eventos trombohemorrágicos (15-25 %), la enfermedad cardiovascular (10-40 %), la enfermedad cerebrovascular (10-20 %), las complicaciones postesplenectomía (9 %), y la transformación en una LMA (10-25 %). La insuficiencia renal y la insuficiencia hepática también se han reportado como causas de mortalidad.

— La transformación leucémica ocurre en aproximadamente 20 % de los pacientes en los primeros 10 años. Los pacientes con esta complicación casi nunca alcanzan la remisión con la quimioterapia de inducción.

— Se han desarrollado diversos esquemas para definir el pronóstico en un paciente en particular y para ayudar a definir los pacientes jóvenes que pueden beneficiarse del TCH. Uno de los esquemas más simples es el de Dupriez que define un sistema de puntuación basado en la hemoglobina y el conteo de leucocitos. La hemoglobina < de 10 g/dL, la leucopenia < 4×10^9/L y la leucocitosis >30×10^9/L se consideran como factores de mal pronóstico y se le asigna una puntuación de uno. Los pacientes con 0 (riesgo bajo), 1 (riesgo intermedio) o 2 (riesgo alto) factores tienen una mediana de sobrevida de 93, 26, y 13 meses respectivamente.

Coordinaciones con otros servicios

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad y tomar la decisión del tratamiento

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de otros hospitales y de la consulta intrahospitalaria.

Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatías malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital.

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

- Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

- Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

- Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr un sobrevida global mayor de 5 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

- Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografía

1. Barbui T , Barosi G ,Grossi A, et al . Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica; 2004;89:215-232

2. Cazzola M. Towards a rational treatment of essential thrombocythemia, despite limited evidence and old prejudices. Haematologica 2004;89:137-138

3. Enright H, McGlave P. Chronic myelogenous leukemia. In : Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingston; 2000: 1155-1171.

4. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia advances in biology and new approaches to treatment. N Eng Med 349 (15): 1451-64, 2003.

5. Kantarjian H, Talpaz M, O Brien S, et al: High-dose imatinib mesylato therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004; 103 : 2873-2878.

6. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et al: Philadelphia chromosome- positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med 2003; 138 : 819-830

7. Labardini-Mendez JR. Padecimientos mieloproliferativos crónicos y mielofibrosis. En: Ruiz –Arguelles GJ ed. Fundamentos de Hematología. 3ra ed, México, Editorial Panamericana. 2003: 261 - 278

8. Marchetti M, Barosi G, Balestri F et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. Journal of Clinical Oncology, 22, 2004: 424-431

9. Mesa RA, Elliott MA, Tefferi A. Splenectomy in chronic myeloid leukemia and myelofibrosis with myeloid metaplasia Blood Reviews; 2000, 14:121–129

10. Rosti G, Martinelli G, Basi S, et al: Molecular response to imatinib in late chronic phase myeloid leukemia. Blood 2004;103 : 2284-2290

11. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic Myeloproliferative Disorders Hematology 2003: 201- 224